

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-041052

(43)Date of publication of application : 13.02.1996

(51)Int.Cl.

C07D401/14  
 A61K 31/455  
 A61K 31/455  
 A61K 31/495  
 C07D401/12  
 //(C07D401/14  
 C07D211:90  
 C07D213:06 )  
 (C07D401/14  
 C07D211:90  
 C07D213:06  
 C07D233:56 )  
 (C07D401/14  
 C07D211:90  
 C07D213:06  
 C07D249:08 )  
 (C07D401/12  
 C07D211:90  
 C07D213:06 )

(21)Application number : 06-196205

(71)Applicant : NIKKEN CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 29.07.1994

(72)Inventor : SEKI TAKEJI

SANO TETSURO

KAMAKURA MIE

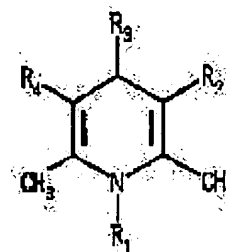
FUJITA KATSUICHI

## (54) 1,4-DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a 1,4-dihydropyridine derivative which is represented by a specific formula and has antagonistic action against platelet activating factor and to inhibit thromboxane synthesis, thus is useful as an antiallergic agent or an antiinflammatory agent.

CONSTITUTION: The compound of formula I {R<sub>1</sub> H, (phenyl group-substituted) lower alkyl; R<sub>2</sub> is -COO-A-(3-pyridyl) (A is a 3-6C straight alkylene which may include



one O atom or piperazine in the chain, alkenyl); R3 is a halogen, trifluoromethyl, a lower alkoxy, tri(di)-fluoromethoxy; R4 is the same as R2, -CO-B-R5 [B is O atom, NH; R5 is a (substituted) lower alkyl]], for example, 2,6-dimethyl-4-(2-chloro-phenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5- -dicarboxylic acid bis3-(3-pyridyl)propyl ester. This compound is preferably obtained for example, by reaction of an aldehyde of R3CHO with an acetoacetic ester of formula II in an organic solvent of formula III.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 12.08.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3251434

[Date of registration] 16.11.2001

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-41052

(43) 公開日 平成8年(1996)2月13日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	類別記号	片内整理番号	P I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/14	2 1 1			
A 6 1 K 31/455	A B E			
	A E D			
31/495	A B F			
C 0 7 D 401/12	2 1 1			

審査請求 未請求 請求項の数 9 F D (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-196205

(22) 出願日 平成6年(1994)7月29日

(71) 出願人 000226404

日研化学株式会社

東京都中央区築地5丁目4番14号

(72) 発明者 関 武次

埼玉県大宮市島町11-2

(72) 発明者 佐野 哲朗

埼玉県大宮市春野1-4-3-703

(72) 発明者 鎌倉 美恵

埼玉県北足立郡伊奈町寿1-179-1

(72) 発明者 藤田 勝一

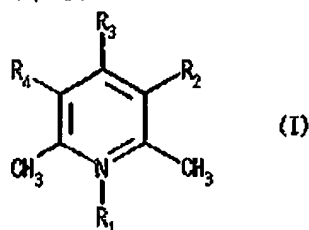
埼玉県浦和市芝原1-30-16

(54) 【発明の名称】 1, 4-ジヒドロピリジン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 新規な抗アレルギー剤又は抗炎症剤を提供する。

【構成】 式 (I)



(式中、R<sub>1</sub> は水素原子、又はフェニル基が置換していてもよい低級アルキル基を表わし、R<sub>2</sub> は-COO-A-(3-ピリジル)を表し、Aは中間に酸素原子又はピペラジンが1個介在してもよいC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>の直鎖状アルキレン基又はアルケニレン基を表し、R<sub>3</sub> はハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基、ヒドロキシシル基、ニトロ基、ピリジル基又はイミダゾリ

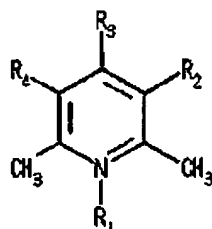
ル基が1個又は2個結合していてもよいフェニル基を表し、R<sub>4</sub> はR<sub>2</sub> と同一の基又は-CO-B-R<sub>5</sub>を表し、Bは酸素原子又は-NH-を表し、R<sub>5</sub> は置換基を有していてもよい低級アルキル基を表す。)で表される1, 4-ジヒドロピリジン誘導体、ならびに当該化合物を有効成分とする抗アレルギー剤又は抗炎症剤。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】式(1)

【化1】



(I)

(式中、 $R_1$ は水素原子、又はフェニル基が置換しているもよい低級アルキル基を表わし、 $R_2$ は $-COO-A-$  (3-ピリジル)を表し、 $A$ は中間に酸素原子又はピペラジンが1個介在しているもよい $C_1-C_6$ の直鎖状アルキレン基又はアルケニレン基を表し、 $R_3$ はハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、ピリジル基又はイミダゾリル基が1~3個結合しているもよいフェニル基を表し、 $R_4$ は $R_2$ と同一の基又は $-CO-B-R_1$ を表し、 $B$ は酸素原子又は $-NH-$ を表し、 $R_1$ は置換基を有しているもよい低級アルキル基を表す。)で表される1, 4-ジヒドロピリジン誘導体。

【請求項2】 $R_1$ が水素原子、メチル基、エチル基又はベンジル基である請求項1記載の1, 4-ジヒドロピリジン誘導体。

【請求項3】 $R_2$ の $A$ がトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、プロベニレン基、 $-(CH_2)_2OCH_2-$ 又は中間にピペラジンが1個介在した $C_1-C_6$ の直鎖状アルキレン基である請求項1又は請求項2記載の1, 4-ジヒドロピリジン誘導体。

【請求項4】 $R_4$ が $R_2$ と同一の基である請求項1ないし請求項3記載の1, 4-ジヒドロピリジン誘導体。

【請求項5】 $R_4$ が $-CO-B-R_1$ を表し、 $B$ が酸素原子を表し、 $R_1$ がシアノ基、低級アルコキシ基、フェニル基、フェニルチオ基、フェニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピリジルチオ基又はピペラジノ基が置換しているもよい低級アルキル基である請求項1ないし請求項3記載の1, 4-ジヒドロピリジン誘導体。

【請求項6】 $R_4$ が $-CO-B-R_1$ を表し、 $B$ が $-NH-$ を表し、 $R_1$ がピリジル基又は低級アルコキシカルボニル基が置換しているもよい低級アルキル基である請求項1記載の1, 4-ジヒドロピリジン誘導体。

【請求項7】 $R_1$ がシアノ基、ニトロ基、ジフルオロメチル基又はイミダゾリル基が1個結合したフェニル基又は塩素原子又は臭素原子が1個又は2個置換したフェニル基である請求項1記載の1, 4-ジヒドロピリジン誘

(2)

特開平8-41052

2

導体。

【請求項8】 $R_1$ が水素原子、メチル基又はエチル基で、 $R_2$ の $A$ がトリメチレン基、テトラメチレン基又はヘキサメチレン基で、 $R_4$ が $R_2$ と同一の基である請求項7記載の1, 4-ジヒドロピリジン誘導体。

【請求項9】請求項1記載の1, 4-ジヒドロピリジン誘導体又はその薬理学的許容しうる塩を有効成分とする抗アレルギー剤又は抗炎症剤。

【発明の詳細な説明】

10 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は血小板活性化因子(PAF)拮抗作用およびトロンボキサン合成阻害作用を有する新規な1, 4-ジヒドロピリジン誘導体及び該誘導体又はその薬理学的許容しうる塩を有効成分とする抗アレルギー剤又は抗炎症剤に関する。

【0002】

【従来の技術】1, 4-ジヒドロピリジン誘導体には多くの薬理活性が報告されているが、その中でも特に、カルシウム拮抗作用に基づく血管拡張作用が広く知られている。さらに、この血管拡張作用に加えて、血小板凝集抑制作用を併せ持つ化合物の開発が虚血性疾患の治療を目指して行われている。(特開昭61-197578、特開昭62-187468、特開平3-20271参照)

それ以外の作用としては、特開平1-113367に血小板活性化因子(PAF)拮抗作用が、特開昭61-167617にトロンボキサン $A_2$ ( $TXA_2$ )合成阻害作用が報告されているが、これらはPAFあるいは $TXA_2$ のそれぞれ単独に対して抑制するものとされている。また、特公昭56-37225には、冠状血管拡張作用を有する化合物が示されており、その中には本発明化合物が含まれる一般式が記載されているが、同公報中には具体的化合物として1, 4-ジヒドロピリジンの3位に3-(3-ピリジル)プロピル基等を有する本発明に含まれる化合物は記載されていない。また、特開昭61-60683にはトロンボキサン合成阻害作用を有する本発明に比較的類似している化合物が記載されている。しかし、該化合物は、後記試験例にて示すごとく $TXA_2$ 合成阻害作用は有するもののPAF拮抗作用は全くない。PAFや $TXA_2$ は喘息、関節炎、鼻炎、気管支炎および蕁麻疹のような種々のアレルギー性、炎症性および過分泌性疾患や循環系の冠血径、肺高血圧症さらに胃潰瘍、乾癬などの病態に互いに関連し合いながら関与している。従って、これらの疾患の治療においては、PAFや $TXA_2$ の単独を抑制するよりも、PAFと $TXA_2$ を同時に抑制する方が、高い治療効果が期待できる。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、種々の置換基を有する1, 4-ジヒドロピリジン誘導体を合成し、これらの化合物につき種々検討を重ねた結果、式(1)で表される1, 4-ジヒドロピリジン誘導体が優れ

(3)

特開平8-41052

3

4

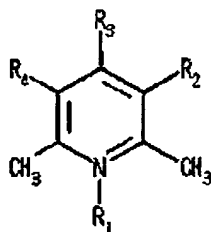
たPAF拮抗作用およびトロンボキサン合成阻害作用を有するとの知見を得、本発明を完成するに至った。

【0004】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明は式(I)

【0005】

【化2】



(I)

【0006】(式中、R<sub>1</sub>は水素原子、又はフェニル基が置換していてもよい低級アルキル基を表わし、R<sub>2</sub>は-COO-A-(3-ピリジル)を表し、Aは中間に酸素原子又はピペラジンが1個介在していてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>の直鎖状アルキレン基又はアルケニレン基を表し、R<sub>3</sub>はハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基、ヒドロキシシル基、ニトロ基、ピリジル基又はイミダゾリル基が1〜3個結合していてもよいフェニル基を表し、R<sub>4</sub>はR<sub>2</sub>と同一の基又は-CO-B-R<sub>5</sub>を表し、Bは酸素原子又は-NH-を表し、R<sub>5</sub>は置換基を有していてもよい低級アルキル基を表す。)で表される1,4-ジヒドロピリジン誘導体又はその薬理学的許容しうる塩を有効成分とする抗アレルギー剤又は抗炎症剤に関する。

【0007】以下、本発明の好ましい化合物を、式(I)の各置換基で示す。R<sub>1</sub>としては水素原子、メチル基、エチル基又はベンジル基、特に水素原子、メチル基又はエチル基を挙げることができる。R<sub>2</sub>としては、Aがトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、プロピニレン基又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC(=O)-、中間にピペラジンが1個介在したC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>の直鎖状アルキレン基、特にトリメチレン基、テトラメチレン基又はヘキサメチレン基である基を挙げることができる。R<sub>3</sub>としては、R<sub>2</sub>と同一の基を挙げることができる。また、R<sub>4</sub>が-CO-B-R<sub>5</sub>を表し、Bが酸素原子を表し、R<sub>5</sub>がシアノ基、低級アルコキシ基、フェニル基、フェニルチオ基、フェニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピリジルチオ基又はピペラジノ基が置換していてもよい低級アルキル基を挙げることができる。また、R<sub>4</sub>が-CO-B-R<sub>5</sub>を表し、Bが-NH-を表し、R<sub>5</sub>がピリジル基又は低級アルコキシカルボニル基が置換していてもよい低級アルキル基を挙げることができる。R<sub>5</sub>としてはシアノ基、ニトロ基、ジフルオロメトキシ基又はイミダゾリル基が1個結合したフェニル

ル基又は塩素原子又は酸素原子が1個又は2個置換したフェニル基を挙げることができる。従って、本発明では前記の各置換基の条件を複数以上満たす化合物が更に好ましい化合物となる。

【0008】以下に、好ましい化合物の具体例を示す。

(化合物1) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

(化合物5) 2,6-ジメチル-4-(2-シアノフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

(化合物7) 2,6-ジメチル-4-(2-ジフルオロメトキシフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

(化合物9) 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

(化合物11) 2,6-ジメチル-4-(2-ブロモフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

【0009】(化合物12) 2,6-ジメチル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

(化合物14) 2,6-ジメチル-4-(3-(1-イミダゾリル)フェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

(化合物20) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3-(2-クロロフェニル)プロピル)エステル、5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル

(化合物21) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-(フェニルチオ)エチル)エステル、5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル

(化合物26) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3-(3-ピリジル)プロピル)アミド、5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル

【0010】(化合物28) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)エステル、5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル

(化合物29) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-フェニルアミノ)エチルエステル、5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル

(化合物30) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル)エステル、5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル

(4)

特開平8-41052

5

6

(化合物32) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-(4-ピリジルチオ)エチル)エステル、5-(3-(3-ピリジルプロピル))エステル

(化合物33) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3-(イミダゾール-1-イル)プロピル)エステル、5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル

【0011】(化合物34) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3-(2-メチルイミダゾール-1-イル)プロピル)エステル、5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル

(化合物35) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3-フェニルプロピル)エステル、5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル

(化合物36) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-(4-(3-ピリジル)メチルピペラジノ)エチル)エステル、5-(6-(3-ピリジル)ヘキシル)エステル

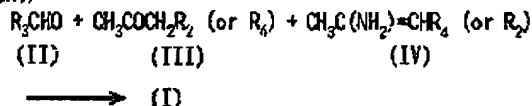
(化合物37) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス4-(3-ピリジル)ブチルエステル

(化合物38) 2,6-ジメチル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 4-(3-ピリジル)ブチルエステル

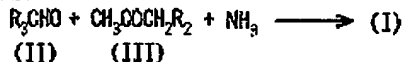
【0012】(化合物39) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 6-(3-ピリジル)ヘキシルエステル

\*

(方法A)



(方法B)


 $R_2: -COO-A-(3-ピリジル)$ 
 $R_4: R_2 \text{ 又は } -CO-B-R_5$ 

【0015】(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ は式(I)のそれと同一の意味を表す。)これらの製造方法に用いられる反応は、従来から1,4-ジヒドロピリジン化合物の製造に使用されている公知の方法(例えば特公昭46-40625号公報、同56-37225号公報、特開昭60-214786号公報等に記載されている方法に用いられる方法)と基本的に同一である。従って本発明の1,4-ジヒドロピリジン化合物は上記の方法以外に、これら公知文献に記載された別の反応を適宜応用すること

\* (化合物44) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

(化合物45) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1-エチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 4-(3-ピリジル)ブチルエステル

(化合物47) 2,6-ジメチル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

【0013】式(I)で示される、本発明によって提供される1,4-ジヒドロピリジン誘導体は、いずれも従来から1,4-ジヒドロピリジン誘導体の製造に利用されている周知の方法に従って製造することができる。即ち、式(I)で表される化合物の内 $R_1$ が水素原子である化合物は、式(II)で示されるアルデヒド類と式(III)で示されるアセト酢酸エステル又はアセト酢酸アミドおよび式(IV)で示される2-アミノクロトン酸エステル又は2-アミノクロトン酸アミドを有機溶媒の存在下または不存在下に反応させるか(方法A)または式(II)のアルデヒド類と式(III)のアセト酢酸エステルをアンモニア水の存在下有機溶媒中で反応させる(方法B)ことにより製造することができる。また、式(I)の化合物の内、 $R_1$ が水素原子以外の化合物は、方法A又は方法Bで得られた $R_1$ が水素原子である化合物を金属塩にした後アルキルハライド( $R_1X$ )を反応させることにより製造することができる。

【0014】

【化3】

とによっても製造することが可能である。これら製造方法に用いられる原料化合物は、いずれも公知の化合物であり、当業者が必要に応じて容易に入手もしくは製造する事の出来るものである。例えば、アセト酢酸エステルはジケテンとアルコール類を反応させることによって製造することが出来る。また、アセト酢酸アミドはジケテンとアミン類を反応させることによって製造することが出来る。また、2-アミノクロトン酸エステルは上記アセト酢酸エステルにアンモニアガスを作用させること

(5)

特開平8-41052

7

8

によって製造することが出来る。アルデヒド類はそれらの合成に広く使用されている公知の方法であるエステル類の還元あるいはアルコール類の酸化によって容易に製造できる。本方法で得られた式(1)の化合物は公知の処理手段(例えば、抽出、クロマトグラフィー、再結晶など)によって単離、精製することができる。

【0016】本発明に係る化合物を抗炎症薬および抗アレルギー薬として使用する場合には、経口又は非経口などの適当な投与方法により投与することができる。経口投与用の形態としては、例えば錠剤、顆粒、カプセル剤、丸剤、散剤などが、また、非経口投与用の形態としては、例えば、注射剤、吸入剤、座剤、液剤などが挙げられる。これら医薬投与用組成物の製剤化に際しては、本発明の化合物又はその塩を用い、適法に従い調製することができる。

【0017】例えば、経口剤の場合には乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ショ糖などの賦形剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、硬化油などの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ゼラチン、アラビアゴムなどの結合剤、グリセリン、エチレングリコールなどの湿潤剤、その他必要に応じて界面活性剤、矯味剤などを使用して所望の投与剤型に調製することができる。また、非経口剤の場合には、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、寒天、トラガントガム、などの希釈剤を用いて、必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、香料、着色剤などを使用することができる。

【0018】本発明の化合物を抗アレルギー剤として処方する場合、その投与単位は本発明化合物として、成人一人当たり、経口投与の場合、1日1～300mg、好ましくは1～100mg、非経口投与の場合、1日0.1～100mg、好ましくは0.5～30mgの範囲で投与され、それぞれ1日1～3回の分割投与により所望の治療効果が期待できる。

【0019】

【実施例】次に本発明に係る化合物の合成例、製剤例、試験例を実施例として示す。

(合成例)以下に実施例を示すが、<sup>1</sup>H NMRデータは、CDCl<sub>3</sub>溶媒で測定した主たるシグナルを示す。

実施例 1

2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル(化合物1)の合成

アセト酢酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル 2.2g と アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル 2.2g、2-クロロベンズアルデヒド 1.54g をイソプロパノール

20 ml中で7時間加熱還流する。反応終了後、反応液を減圧下で濃縮乾固する。残さを1N塩酸に溶かし、酢酸エチルで洗浄し、その後水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出を行う。抽出した溶液は水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧乾固する。オイル状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的化合物2.63g(48.2%)を得た。

NMR 2.33(6H,s), 2.52(4H,m), 5.41(1H,s), 7.0-8.5(12H,m)

10 【0020】実施例 2

2,6-ジメチル-4-(3-ブロモフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル(化合物2)の合成

アセト酢酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル 2.2g と 3-ブロモベンズアルデヒド 2.0gを濃アンモニア水 2ml存在下イソプロパノール20 ml中で7時間加熱還流する。反応終了後、反応液を減圧下で濃縮乾固し、残さを1N塩酸に溶かし、酢酸エチルで洗浄し、その後水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチル抽出を行う。抽出した溶液は水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧乾固する。オイル状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物0.50g(8.4%)を得た。

20 NMR 2.37(6H,s), 2.57(4H,t), 5.00(1H,s), 7.1-8.5(12H,m)

【0021】以下に、実施例1又は実施例2に準じて合成した各実施例の化合物を使用原料、収率及びNMRの分析値とともに掲げる。尚、化合物の精製は、得られた粗物質を適当な溶媒で再結晶するか、または必要に応じてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すことにより行った。

実施例 3

(化合物3) 2,6-ジメチル-4-(2-トリフロロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

原料

アセト酢酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

2-トリフロロメチルベンズアルデヒド

収率 7.5%

40 NMR 2.32(6H,s), 2.4-2.6(4H,m), 5.58(1H,s), 7.0-8.6(12H,m)

【0022】実施例 4

(化合物4) 2,6-ジメチル-4-(2-メトキシフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

原料

アセト酢酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

2-メトキシベンズアルデヒド

50 収率 17.6%

(6)

特開平8-41052

9

10

NMR 2.31(6H,s), 2.56(4H,t), 3.73(3H,s), 5.32(1H,s), 6.8-8.5(12H,m)  
 【0023】実施例 5  
 (化合物5) 2,6-ジメチル-4-(2-シアノフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 原料  
 アセト酢酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 2-シアノベンズアルデヒド  
 収率 24.3%  
 NMR 2.37(6H,s), 2.52(4H,t), 5.30(1H,s), 7.2-8.4(12H,m)  
 【0024】実施例 6  
 (化合物6) 2,6-ジメチル-4-(2-トリフロロメトキシフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 原料  
 アセト酢酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 2-トリフロロメトキシベンズアルデヒド  
 収率 35.6%  
 NMR 2.28(6H,s), 2.53(4H,t), 5.27(1H,s), 7.1-8.4(12H,m)  
 【0025】実施例 7  
 (化合物7) 2,6-ジメチル-4-(2-ジフロロメトキシフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 原料  
 アセト酢酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 2-ジフロロメトキシベンズアルデヒド  
 収率 19.5%  
 NMR 2.31(6H,s), 2.58(4H,t), 5.28(1H,s), 6.51(1H,t), 7.0-8.5(12H,m)  
 【0026】実施例 8  
 (化合物8) 2,6-ジメチル-4-(2-エトキシカルボニルメトキシフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 原料  
 アセト酢酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 2-エトキシカルボニルメトキシフェニルベンズアルデヒド  
 収率 42.3%  
 NMR 1.25(3H,t), 2.29(6H,s), 2.55(2H,t), 4.20(2H,q), 4.53(2H,s), 5.25(1H,s), 6.7-8.5(8H,m)  
 【0027】実施例 9  
 (化合物9) 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジ

ル)プロピルエステル  
 原料  
 アセト酢酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 3-ニトロベンズアルデヒド  
 収率 73.9%  
 NMR 2.35(6H,s), 2.58(4H,t), 5.12(1H,s), 7.1-8.5(12H,m)  
 【0028】  
 実施例 10 (化合物10) 2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 原料  
 アセト酢酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 2-ニトロベンズアルデヒド  
 収率 8.8%  
 NMR 2.35(6H,s), 2.51(4H,t), 5.84(1H,s), 7.1-8.5(12H,m)  
 【0029】実施例 11  
 (化合物11) 2,6-ジメチル-4-(2-ブロモフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 原料  
 アセト酢酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 2-ブロモベンズアルデヒド  
 収率 40.8%  
 NMR 2.32(6H,s), 2.49(4H,m), 5.36(1H,s), 6.9-8.5(12H,m)  
 【0030】実施例 12  
 (化合物12) 2,6-ジメチル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 原料  
 アセト酢酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 2,6-ジクロロフェニルベンズアルデヒド  
 収率 19.0%  
 NMR 2.25(6H,s), 2.42(4H,t), 5.91(1H,s), 6.9-8.4(11H,m)  
 【0031】実施例 13  
 (化合物13) 2,6-ジメチル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 原料  
 アセト酢酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド  
 収率 61.0%



(7)

特開平8-41052

11

12

NMR 2.37(6H,s), 2.61(2H,t), 3.74(3H,s), 3.76(6H,s), 5.06(1H,s), 6.5-8.5(10H,m)  
 【0032】実施例 14  
 (化合物14) 2,6-ジメチル-4-(3-(1-イミダゾリル)フェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 原料  
 アセト酢酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 3-(1-イミダゾリル)ベンズアルデヒド  
 収率 45.6 %  
 NMR 2.38(6H,s), 2.57(4H,t), 5.12(1H,s), 7.1-8.5(15H,m)  
 【0033】実施例 15  
 (化合物15) 2,6-ジメチル-4-(3-(3-ピリジルフェニル))-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 原料  
 アセト酢酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 3-(3-ピリジル)ベンズアルデヒド  
 収率 9.8%  
 NMR 2.39(6H,s), 2.55(4H,t), 5.13(1H,s), 7.1-8.8(15H,m)  
 【0034】実施例 16  
 (化合物16) 2,6-ジメチル-4-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 原料  
 アセト酢酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド  
 収率 17.6%  
 NMR 2.35(6H,s), 2.58(4H,t), 3.76(3H,s), 5.00(1H,s), 6.7-8.4(11H,m)  
 【0035】実施例 17  
 (化合物17) 2,6-ジメチル-4-(4-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 原料  
 アセト酢酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 4-クロロベンズアルデヒド  
 収率 62.5%  
 NMR 2.36(3H,s), 2.58(3H,s), 5.02(1H,s), 7.2-8.4(12H,m)  
 【0036】実施例 18  
 (化合物18) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-メチルエステル, 5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル

原料  
 アセト酢酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 アミノクロトン酸メチルエステル  
 2-クロロベンズアルデヒド  
 収率 47.3%  
 NMR 2.34(3H,s), 2.36(3H,s), 2.56(2H,t), 3.71(3H,s), 5.43(1H,s), 7.1-8.6(8H,m)  
 【0037】  
 実施例 19 (化合物19) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-n-ブチルエステル, 5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル  
 原料  
 アセト酢酸 n-ブチルエステル  
 アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 2-クロロベンズアルデヒド  
 収率 37.7%  
 NMR 0.87(3H,t), 2.33(3H,s), 2.39(3H,s), 2.61(2H,t), 5.41(1H,s), 7.0-8.6(8H,m)  
 【0038】実施例 20  
 (化合物20) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3-(2-クロロフェニル)プロピル)エステル, 5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル  
 原料  
 アセト酢酸 2-クロロフェニルプロピルエステル  
 アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 2-クロロベンズアルデヒド  
 収率 13.2%  
 NMR 2.33(6H,s), 2.4-2.7(4H,m), 5.42(1H,s), 7.0-8.5(12H,m)  
 【0039】実施例 21  
 (化合物21) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-(フェニルチオ)エチル)エステル, 5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル  
 原料  
 アセト酢酸 2-(フェニルチオ)エチルエステル  
 アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
 2-クロロベンズアルデヒド  
 収率 48.0%  
 NMR 2.31(6H,s), 2.50(2H,t), 3.06(2H,t), 4.18(2H,t), 5.38(1H,s), 7.0-7.5(14H,m)  
 【0040】実施例 22  
 (化合物22) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル, 5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル  
 原料  
 アセト酢酸 2-シアノエチルエステル

(8)

特開平8-41052

13

14

アミノクロトン酸 3-(3-ビリジル)プロピルエステル  
2-クロロベンズアルデヒド  
収率 48.9%

<sup>1</sup>H NMR 2.25(6H,s), 2.5-2.6(4H,m), 5.41(1H,s), 7.0-8.5(8H,m)

【0041】実施例 23

(化合物23) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(4-ビリジルメチル)エステル、5-(3-(3-ビリジル)プロピル)エステル  
原料

アセト酢酸 4-ビリジルメチルエステル  
アミノクロトン酸 3-(3-ビリジル)プロピルエステル  
2-クロロベンズアルデヒド  
収率 25.1%

<sup>1</sup>H NMR 2.27(6H,s), 2.57(2H,t), 5.13(2H,q), 5.43(1H,s), 7.0-8.6(12H,m)

【0042】実施例 24

(化合物24) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3-(4-ビリジル)プロピル)エステル、5-(3-(3-ビリジル)プロピル)エステル  
原料

アセト酢酸 3-(4-ビリジル)プロピルエステル  
アミノクロトン酸 3-(3-ビリジル)プロピルエステル  
2-クロロベンズアルデヒド  
収率 17.5%

<sup>1</sup>H NMR 2.31(6H,s), 2.58(4H,m), 5.23(1H,s), 7.0-8.6(12H,m)

【0043】実施例 25

(化合物25) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3-(2-ビリジル)プロピル)エステル、5-(3-(3-ビリジル)プロピル)エステル  
原料

アセト酢酸 3-(2-ビリジル)プロピルエステル  
アミノクロトン酸 3-(3-ビリジル)プロピルエステル  
2-クロロベンズアルデヒド  
収率 35.7%

<sup>1</sup>H NMR 2.32(6H,s), 2.73(4H,t), 5.41(1H,s), 7.0-8.5(12H,m)

【0044】実施例 26

(化合物26) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3-(3-ビリジル)プロピル)アミド、5-(3-(3-ビリジル)プロピル)エステル  
原料

アセト酢酸 3-(3-ビリジル)プロピルアミド  
アミノクロトン酸 3-(3-ビリジル)プロピルエステル  
2-クロロベンズアルデヒド  
収率 10.8%

<sup>1</sup>H NMR 2.16(3H,s), 2.33(3H,s), 2.47(2H,m), 5.21(1H,s), 7.1-8.4(12H,m)

【0045】実施例 27

(化合物27) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3,5-ジカルボン酸 3-( $\alpha$ -ブトキシカルボニルメチルアミド、5-(3-(3-ビリジル)プロピル)エステル  
原料

アセト酢酸  $\alpha$ -ブトキシカルボニルメチルアミド  
アミノクロトン酸 3-(3-ビリジル)プロピルエステル  
2-クロロベンズアルデヒド  
収率 7.8%

<sup>1</sup>H NMR 1.46(9H,s), 2.15(3H,s), 2.37(3H,s), 2.45(2H,t), 5.30(1H,s), 7.0-8.5(8H,m)

【0046】実施例 28

(化合物28) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-( $\alpha$ -ブトキシカルボニルアミノ)エチル)エステル、5-(3-(3-ビリジル)プロピル)エステル  
原料

アセト酢酸 2-( $\alpha$ -ブトキシカルボニルアミノ)エチルエステル  
アミノクロトン酸 3-(3-ビリジル)プロピルエステル  
2-クロロベンズアルデヒド  
収率 27.9%

<sup>1</sup>H NMR 1.45(9H,s), 2.30(3H,s), 2.31(3H,s), 2.55(2H,t), 5.33(1H,s), 7.0-8.5(8H,m)

【0047】実施例 29

(化合物29) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-(フェニルアミノ)エチル)エステル、5-(3-(3-ビリジル)プロピル)エステル  
原料

アセト酢酸 2-(フェニルアミノ)エチルエステル  
アミノクロトン酸 3-(3-ビリジル)プロピルエステル  
2-クロロベンズアルデヒド  
収率 14.3%

<sup>1</sup>H NMR 2.29(3H,s), 2.30(3H,s), 2.50(2H,t), 5.39(1H,s), 6.5-8.4(13H,m)

【0048】実施例 30

(化合物30) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル)エステル、5-(3-(3-ビリジル)プロピル)エステル  
原料

アセト酢酸 3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピルエステル  
アミノクロトン酸 3-(3-ビリジル)プロピルエステル  
2-クロロベンズアルデヒド  
収率 17.9%

<sup>1</sup>H NMR 2.31(3H,s), 2.32(3H,s), 2.53(2H,d,t), 5.39(1H,

(9)

特開平8-41052

15

s). 7.0-8.4(8H,m)

## 【0049】実施例 31

(化合物31) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(4-(イミダゾール-1-イル)ベンジル)エステル. 5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル

## 原料

アセト酢酸 4-(イミダゾール-1-イル)ベンジルエステル

アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

2-クロロベンズアルデヒド

収率 27.9%

NMR 2.30(3H,s), 2.31(3H,s), 2.55(2H,t), 5.33(1H,s), 7.0-8.5(8H,m)

## 【0050】

実施例 32 (化合物32) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-(4-ピリジルチオ)エチル)エステル. 5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル

## 原料

アセト酢酸 2-(4-ピリジルチオ)エチルエステル

アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

2-クロロベンズアルデヒド

収率 27.9%

NMR 2.30(3H,s), 2.31(3H,s), 2.55(2H,t), 5.33(1H,s), 7.0-8.5(8H,m)

## 【0051】実施例 33

(化合物33) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3-(イミダゾール-1-イル)プロピル)エステル. 5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル

## 原料

アセト酢酸 3-(イミダゾール-1-イル)プロピルエステル

アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

2-クロロベンズアルデヒド

収率 35.5%

NMR 2.33(3H,s), 2.34(3H,s), 2.53(2H,d,t), 5.40(1H,s), 6.8-8.4(11H,m)

## 【0052】実施例 34

(化合物34) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3-(2-メチルイミダゾール-1-イル)プロピル)エステル. 5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル

## 原料

アセト酢酸 3-(2-メチルイミダゾール-1-イル)プロピルエステル

アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

2-クロロベンズアルデヒド

収率 39.2%

NMR 2.20(3H,s), 2.33(3H,s), 2.52(2H,t), 5.40(1H,s), 6.7-8.4(8H,m)

16

## 【0053】実施例 35

(化合物35) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3-フェニルプロピル)エステル. 5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル

## 原料

アセト酢酸 3-フェニルプロピルエステル

アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

2-クロロベンズアルデヒド

10 収率 27.9%

NMR 2.30(3H,s), 2.31(3H,s), 2.55(2H,t), 5.33(1H,s), 7.0-8.5(8H,m)

## 【0054】実施例 36

(化合物36) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-(4-(3-ピリジル)メチルピペラジノ)エチル)エステル. 5-(6-(3-ピリジル)ヘキシル)エステル

## 原料

アセト酢酸 2-(4-(3-ピリジルメチルピペラジノ)エチル)エステル

20

アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

2-クロロベンズアルデヒド

収率 27.9%

NMR 2.30(3H,s), 2.31(3H,s), 2.55(2H,t), 5.33(1H,s), 7.0-8.5(8H,m)

## 【0055】実施例 37

(化合物37) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 4-(3-ピリジル)ブチルエステル

30 原料

アセト酢酸 4-(3-ピリジル)ブチルエステル

アミノクロトン酸 4-(3-ピリジル)ブチルエステル

2-クロロベンズアルデヒド

収率 30.3%

NMR 2.31(6H,s), 2.55(4H,t), 5.35(1H,s), 6.9-8.4(12H,m)

## 【0056】実施例 38

(化合物38) 2,6-ジメチル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 4-(3-ピリジル)ブチルエステル

## 原料

アセト酢酸 4-(3-ピリジル)ブチルエステル

アミノクロトン酸 4-(3-ピリジル)ブチルエステル

2,6-ジクロロベンズアルデヒド

収率 13.4%

NMR 2.23(6H,s), 2.51(4H,t), 5.86(1H,s), 6.8-8.5(11H,m)

## 【0057】実施例 39

(化合物39) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 6-(3-ピリ

50

(10)

特開平8-41052

17

18

ジル)ヘキシルエステル

原料

アセト酢酸 6-(3-ピリジル)ヘキシルエステル

2-クロロベンズアルデヒド

アンモニア水

収率 73.3%

NMR 2.31(6H,s), 2.56(4H,t), 5.37(1H,s), 7.0-8.4(12H,m)

【0058】実施例 40

(化合物40) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 2-(3-ピリジル)アリルエステル

原料

アセト酢酸 2-(3-ピリジル)アリルエステル

2-クロロベンズアルデヒド

アンモニア水

収率 19.9%

NMR 2.37(6H,s), 4.82(4H,m), 5.42(1H,s), 7.0-8.6(12H,m)

【0059】実施例 41

(化合物41) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 2-(3-ピリジルメチルオキシ)エチルエステル

原料

アセト酢酸 2-(3-ピリジルメチルオキシ)エチルエステル

2-クロロベンズアルデヒド

アンモニア水

収率 43.1%

NMR 2.33(6H,s), 2.54(2H,t), 4.44(2H,s), 5.48(1H,s), 7.0-8.6(8H,m)

【0060】実施例 42

(化合物42) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 2-(4-(3-ピリジル)メチルビペラジノ)エチル)エステル

原料

アセト酢酸 2-(4-(3-ピリジル)メチルビペラジノ)エチル)エステル

2-クロロベンズアルデヒド

アンモニア水

収率 22.5%

NMR 2.30(6H,s), 2.42(6H,broad s), 2.55(2H,t), 3.48(4H,s), 6.9-8.6(12H,m)

【0061】実施例 43

(化合物43) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-ベンジルエステル, 5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル

原料

アセト酢酸ベンジルエステル

アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

アンモニア水

収率 42.7%

NMR 2.30(3H,s), 2.32(3H,s), 2.49(2H,t), 5.10(1H,q), 5.43(1H,s), 7.0-8.4(14H,m)

【0062】次の化合物44~47は1位が水素原子である対応する1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸エステルを水酸化ナトリウムでメタル化した後、対応するアルキルハライドを反応させて得た。後処理および精製は実施例1に準じた操作による。

実施例 44

(化合物44) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

原料

化合物1

ヨウ化メチル

収率 13.9%

NMR 2.45(6H,s), 2.56(4H,m), 3.25(3H,s), 5.56(1H,s), 7.1-8.4(12H,m)

20 【0063】実施例 45

(化合物45) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1-エチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 4-(3-ピリジル)ブチルエステル

原料

化合物1

ヨウ化エチル

収率 17.4%

NMR 1.25(3H,t), 2.42(6H,s), 2.54(4H,t), 5.42(1H,s), 6.9-8.4(12H,m)

30 【0064】実施例 46

(化合物46) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1-ベンジル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

原料

化合物1

塩化ベンジル

収率 7.1%

NMR 2.38(6H,s), 2.53(4H,m), 4.92(2H,s), 5.55(1H,s), 7.0-8.4(12H,m)

40 【0065】実施例 47

(化合物47) 2,6-ジメチル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 ビス 3-(3-ピリジル)プロピルエステル

原料

化合物12

ヨウ化メチル

収率 17.4%

NMR 2.42(6H,s), 2.54(4H,t), 5.42(1H,s), 6.9-8.4(12H,m)

50 【0066】実施例 48

(11)

特開平8-41052

19

20

(化合物48) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-(3-ピリジルオキシ)エチル)エステル、5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル

原料

アセト酢酸 2-(3-ピリジルオキシ)エチルエステル  
アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
2-クロロベンズアルデヒド

収率: 56.1%

NMR: 2.33(6H, s), 2.48(2H, t), 4.1-4.5(4H, m), 5.40(1 H, s), 6.9-8.4(13H, m)

【0067】実施例 49

(化合物49) 2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-メトキシエチル)エステル、5-(3-(3-ピリジル)プロピル)エステル

原料

アセト酢酸 2-メトキシエチルエステル  
アミノクロトン酸 3-(3-ピリジル)プロピルエステル  
2-クロロベンズアルデヒド

収率: 7.52%

NMR: 2.31(6H, s), 2.33(3H, s), 2.51(2H, t), 3.30(3H, s), 5.43(1H, s), 7.02-8.43(8H, m)

【0068】(製剤例)実施例50 (錠剤の調製)

本発明化合物(化合物12) 250g

乳糖 620g

コーンスターチ 400g

ヒドロキシプロピルセルロース 20g

ステアリン酸マグネシウム 10g

上記の本発明化合物、乳糖及びコーンスターチを均一になるまで混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの5w/v%エタノール溶液を加えて練合、顆粒化する。1

6メッシュの篩に通し整粒した後、常法により打錠し、1錠当たりの重量130mg、直径7mm、主薬含量25mgの錠剤とした。

【0069】(試験例)

試験例1

PAF拮抗作用試験

日本白色ウサギ(2.5-3.0kg、クリーン実験動物センター)を用い、頸動脈よりベントバルビタール麻酔下に3.8%クエン酸ナトリウム1容に対し9容を採血し、1000rpm、室温で10分間遠心分離した上層を多血小板血しょう(PP)とし、下層をさらに3000rpm、室温で10分間遠心分離して乏血小板血しょう(PPP)を得た。試験化合物はPP 90μlに対して5μlを加え、37℃で3分間インキュベーション後、血小板活性化因子(PAF、最終濃度10nm)を加え凝集を惹起させ、凝集反応をアグリゴメーター(MCメディカル、PAT-606)を用いて5分間測定した。試験結果を表1に示した。

【0070】試験例2

TXA<sub>2</sub>合成阻害作用試験

20 ヒト血小板ミクロソーム(50μg protein/ml)と試験化合物(最終濃度10<sup>-6</sup>M)とを含む緩衝液(20mM Tris-HCl buffer, 1mM EDTA, pH 7.5)1mlを攪拌後、0℃で30分間インキュベーションした。これにプロスタグランジンH<sub>2</sub>(100ng/2μl)を加え、23℃で3分間インキュベーションを行い反応させた。次いで1M塩酸を加え、酸性にして反応を停止させた後、1M Tris-Baseで中和し、3000rpmで20分間遠心分離し、その上清中のTXB<sub>2</sub>量をEIA法(Cayman社製キット)により測定した。試験結果を表1に示した。

【0071】

【表1】

(12)

特開平8-41052

21

22

表1

化合物番号	PAF拮抗作用 10 <sup>-7</sup> molでの抑制率(%)	TxA <sub>2</sub> 合成阻害作用 10 <sup>-7</sup> molでの抑制率(%)
化合物1	100	88.9
化合物5	100	77.0
化合物7	38.5	85.3
化合物9	66.8	83.9
化合物11	84.7	71.5
化合物12	99.5	82.3
化合物14	35.0	78.5
化合物20	95.0	77.8
化合物21	94.1	82.8
化合物26	80.6	58.8
化合物28	94.0	80.5
化合物29	86.8	69.7
化合物30	87.3	76.7
化合物32	90.7	68.3
化合物33	90.6	85.7
化合物34	87.5	72.0
化合物35	90.5	80.0
化合物36	99.3	69.2
化合物37	95.0	74.9
化合物38	95.0	88.4
化合物39	90.0	90.4
化合物44	65.2	68.1
化合物45	93.0	56.2
化合物47	89.9	78.9
対照1	16.2	74.7
対照2	-2.0	77.9
対照8	14.6	37.6
CY-3938	81.8	-
OKY-046	-	88.4

【0072】試験例1及び試験例2で用いた本発明化合物 30 【0073】  
 物を表2-1及び表2-2に、対照化合物を表2-3に 【表2】  
 示す。







































(13)

特開平8-41052

23

24

表2-1

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>2</sub>
化合物 1	H		$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 
化合物 5	H		$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 
化合物 7	H		$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 
化合物 9	H		$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 
化合物 11	H		$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 
化合物 12	H		$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 
化合物 14	H		$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 
化合物 20	H		$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 
化合物 21	H		$-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 
化合物 26	H		$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_3$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 
化合物 28	H		$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NHCOO}-\text{C}(\text{Cl})_3$	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 
化合物 29	H		$-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 
化合物 30	H		$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$ 

【0074】

【表3】


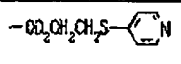


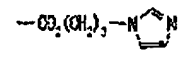


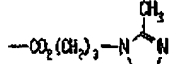


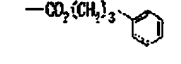


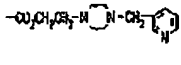


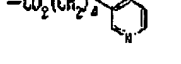


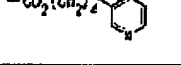





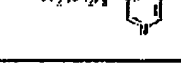


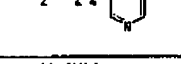




(14)

特開平8-41052

25

26




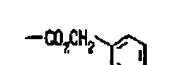


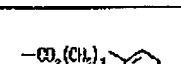

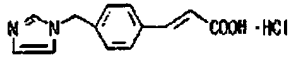
表2-2

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>2</sub>
化合物32	H		$-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3-$ 
化合物33	H		$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3-$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3-$ 
化合物34	H		$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3-$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3-$ 
化合物35	H		$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3-$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3-$ 
化合物36	H		$-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_6-$ 
化合物37	H		$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_4-$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_4-$ 
化合物38	H		$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_4-$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_4-$ 
化合物39	H		$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_6-$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_6-$ 
化合物44	CH <sub>3</sub>		$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_4-$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_4-$ 
化合物45	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_4-$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_4-$ 
化合物47	CH <sub>3</sub>		$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3-$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3-$ 

【0075】

\* \* 【表4】

表2-3

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>2</sub>
对照1	H	H	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3-$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3-$ 
对照2	H		$-\text{CO}_2\text{CH}_2-$ 	$-\text{CO}_2\text{CH}_2-$ 
对照3	H		$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3-$ 	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3-$ 
CY-3988		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OCONHC}_{18}\text{H}_{37} \\   \\ \text{CH}_3\text{O}-\text{CH} \\   \\ \text{CH}_2\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+\text{S} \end{array}$		
GRY-046				



(15)

特開平8-41052

27

【0076】試験例3(急性毒性)

使用動物：iCR系雄性マウス(日本チャールスリバー)  
7-8週齢、3匹を用いた。

試験方法：各薬物を0.1% Tween80を含む0.5% CMC-Naに懸濁し、2000mgから公比1/2で125mg/kgまで、125mg/kgからは公比1/ルート2で31.3mg/kgまで1群3匹で死亡例がみられなくなるまで、マウスの腹腔内に10ml/kgで投与し、7日間生死を観察し、LD<sub>50</sub>値を算出した。

試験結果：以下に示す。

【急性毒性試験】

試験化合物 LD<sub>50</sub>値

\*

28

\*化合物1 48.8mg

化合物4 66.2mg

化合物5 &gt;2000mg

【0077】

【発明の効果】本発明化合物はPAF拮抗作用及びトロノキサンA<sub>2</sub>合成阻害作用を併有し、アレルギー症および炎症などに対し改善作用を示す。また、本発明化合物の毒性は低く、経口及び非経口投与のどちらにおいても効果を示すことから、人に使用するための医療用薬剤としても有用である。

10

【手続補正書】

【提出日】平成7年3月13日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

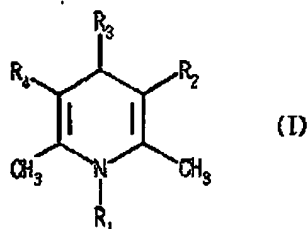
【補正対象項目名】請求項1

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項1】式(1)

【化1】



(式中、R<sub>1</sub>は水素原子、又はフェニル基が置換していてもよい低級アルキル基を表わし、R<sub>2</sub>は-COO-A-(3-ピリジル)を表し、Aは中間に酸素原子又はピペラジンが1個介在していてもよいC、-C<sub>6</sub>の直鎖状アルキレン基又はアルケニレン基を表し、R<sub>3</sub>はハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、ト※

※リフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、ピリジル基又はイミダゾリル基が1~3個縮合していてもよいフェニル基を表し、R<sub>4</sub>はR<sub>2</sub>と同一の基又は-CO-B-R<sub>5</sub>を表し、Bは酸素原子又は-NH-を表し、R<sub>5</sub>は置換基を有していてもよい低級アルキル基を表す。)で表される1,4-ジヒドロピリジン誘導体。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

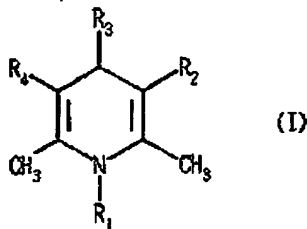
【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正内容】

【0005】

【化2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>9</sup>

識別記号

片内整理番号

FI

技術表示箇所

/(C07D 401/14

211:90

213:05)

(C07D 401/14

211:90

213:05

233:56)

(C07D 401/14

(16)

特開平8-41052

211:90

213:06

249:08}

(C 0 7 D 401/12

211:90

213:06)